

3) Family number: 7664683 (JP4041421 A2)

PatBase | **Title:** PULMONARY ABSORBABLE COMPOSITION**Abstract:**

Source: JP4041421A2 **PURPOSE:** To obtain a pulmonary absorbable composition, capable of rapidly absorbing proteins or peptides into bodies and quickly increasing blood level by containing the proteins or peptides and regulating the pH within a specific range or blending a surfactant therewith.

CONSTITUTION: A pulmonary absorbable composition, containing one or two or more compounds (e.g. insulin) selected from proteins, peptides and derivatives thereof and prepared by regulating the pH of an aqueous solution to 3-4 with a pH adjuster, preferably a citric acid buffer solution or, in the case of powder, regulating the pH to 3-4 when dissolved in water and/or blending 0.1-5 wt.% surfactant, preferably sorbitan trioleate therewith. The administration form thereof is preferably an aerosol composition containing the proteins, peptides or derivatives thereof, a dispersing agent or an aqueous solution and a propellant.

International class (IPC 8): A61K47/12

A61K9/08 A61K9/107

A61K9/12 (Advanced/Invention);

A61K47/12 A61K9/08 A61K9/107

A61K9/12 (Core/Invention)

International class (IPC 1-7): A61K37/02

A61K37/26 A61K47/12 A61K9/08 A61K9/107

A61K9/12

JP class F-Term: 4C076 4C076/AA24

4C076/BB27 4C076/CC21 4C076/CC29 4C076/DD01 4C076/DD08 4C076/DD35 4C076/DD43/Z

4C076/DD46 4C076/FF34 4C076/FF61 4C076/FF68 4C084 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/BA44

4C084/CA62 4C084/DB34 4C084/MA05 4C084/MA13 4C084/MA17 4C084/MA43 4C084/MA55

4C084/NA04 4C084/NA10 4C084/NA11

JP class F-Index: A61K37/02 A61K37/26 A61K47/12/E A61K47/12/Z A61K9/08/U A61K9/107/U

A61K9/12/L

Family:	Publication number	Publication date	Application number	Application date
	JP4041421 A2	19920212	JP19900149545	19900607

Priority: JP19900149545 19900607**Cited documents:** JP60018834, JP56038633, JP52040481, JP51032422,**Assignee(s):** (std): TAISHO PHARMA CO LTD**Inventor(s):** KOMADA FUSAO ; OKUMURA KATSUHIKO ; SEKI TOSHIMITSU ; YOSHIDA TSUGUCHIKA

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

平4-41421

⑫ Int. Cl.⁵

A 61 K 9/12
9/08
9/107
37/02
37/26
47/12

識別記号

L
U
U
E
Z

庁内整理番号

7624-4C
7624-4C
7624-4C
8317-4C
8317-4C
7624-4C
7624-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)2月12日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑭ 発明の名称 肺吸収組成物

⑮ 特 願 平2-149545

⑯ 出 願 平2(1990)6月7日

⑰ 発 明 者 吉 田 雄 親

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

⑱ 発 明 者 関 利 光

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

⑲ 発 明 者 奥 村 勝 彦

兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5番2号 神戸大学医学部
付属病院内

⑳ 発 明 者 駒 田 富 佐 夫

兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5番2号 神戸大学医学部
付属病院内

㉑ 出 願 人 大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

㉒ 代 理 人 弁理士 北川 富造

明 細 書

1. 発明の名称

肺吸収組成物

2. 特許請求の範囲

1.) (A) 蛋白、ペプチドおよびそれらの誘導体からなる群より選ばれた1種または2種以上の化合物 および

(B) 水溶液をpH3~4または粉末の場合には水に溶解したときにpH3~4に調製することおよび/または界面活性剤を配合することを特徴とする水性または粉末の肺吸収組成物。

2.) ペプチドとしてインスリンを含有することを特徴とする特許請求項1記載の肺吸収組成物。

3.) クエン酸により水溶液をpH3~4または粉末の場合には水に溶解したときにpH3~4に調製することを特徴とする特許請求項1または請求項2記載の肺吸収組成物。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、蛋白またはペプチドもしくはその誘導体を含有してなる肺吸収組成物に関する。

〔従来の技術および発明の解決すべき課題〕

近年遺伝子組換え法、ペプチド合成法の進歩に伴い生理活性ペプチド、蛋白あるいはその誘導体が多数量産され、ペプチド性医薬品、蛋白性医薬品として臨床応用されつつある。しかしこれらのペプチドや蛋白は生体透過性が極めて低く、酵素分解も受け易いため、生体への投与法は一部例外を除き皮下注、筋注、静注に限られている。従って、これら新しい分野の医薬品を将来にわたって、広く普及させるためには、注射剤以外の投与剤形の開発が強く望まれている。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、簡便で且つ効果が速やかに発現する蛋白およびペプチドの経肺投与形態について鋭意研究の結果、蛋白またはペプチドもしくはその誘導体がグリコール酸塩をはじめとする各種

界面活性剤共存時、またはpH3~4の水溶液として投与したときに、蛋白またはペプチドもしくはその誘導体が速やかに体内に吸収され、血中の蛋白またはペプチド濃度が速やかに上昇することを見出し、更にその知見に基づき本発明を完成した。

即ち、本発明は、

(A)蛋白、ペプチドおよびそれらの誘導体からなる群より選ばれた1種または2種以上の化合物および

(B)水溶液をpH3~4または粉末の場合には水に溶解したときにpH3~4に調整することおよび/または界面活性剤を配合することを特徴とする水性または粉末の肺吸収組成物である。

本発明における蛋白またはペプチドもしくはその誘導体としては、動物から抽出されるもの、合成あるいは遺伝子工学的的手法により得られるもの、またそれらから化学的に誘導される誘導体などが含まれる。本発明における肺吸収組成物の投与形態は、蛋白またはペプチドもしくはその誘

導体、分散剤もしくは水溶液および吸入剤を含有するエアゾール組成物であることが好ましい。

本発明における界面活性剤としては、主として悪影響を与えないものであればよく、各種医薬品のエアゾール製剤に用いられている界面活性剤が使用され得る。好ましい界面活性剤としては、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリル酸ソルビタン、モノラウリル酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどが挙げられる。特に好ましい界面活性剤としては、トリオレイン酸ソルビタン(スパン 85)が挙げられる。

pH3~4の調節剤としては、主として悪影響を与えないものであればよく、一般の医薬組成物中に用いられているpH調節剤であればいずれも使用され得るが、特に好ましいpH調節剤としては、クエン酸緩衝剤が挙げられる。

水を使用する場合は、精製水、注射用蒸留水などが使用される。この場合、得られる組成物は、

水性エアゾール製剤である。

これに、前記のような界面活性剤を0.1~5重量%程度含有せしめても良い。

吸入剤としては、種々の生理学的に許容できるガスが使用され得るが、好ましい吸入剤としては、トリクロルモノフルオロメタン、ジクロルテトラフルオロエタン、ジクロルジフルオロメタンもしくはこれらの混合物が挙げられる。

[発明の効果]

本発明により、経肺投与形態においてペプチドもしくはその誘導体が速やかに体内に吸収され、血中のペプチド濃度が速やかに上昇した。これにより皮下注、筋注、静注に限られていた投与方法が、患者に通院の煩わしさや注射時の苦痛を与えることなくペプチドの投与が可能となった。

[実施例]

次に、本発明を実施例および試験例を挙げて具体的に説明する。

実施例 1

乾燥窒素気流下で、ヒトインスリン5mg、クエン酸40.7mgおよびクエン酸ナトリウム4.3mgをメノウ乳鉢により1~5μmの大きさに粉碎した後、トリオレイン酸ソルビタン100mgを加えて均一に混合した。これにトリクロルモノフルオロメタン、ジクロルフルオロメタンの2:3混合液6gと共に耐圧製容器に充填し、定量吸入バルブを装着してエアゾール製剤を得た。

実施例 2

ヒトインスリン5mg、pH3のクエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液に溶解し全量4mgとした。これをジクロルジフルオロメタン、ジクロルテトラフルオロエタンの3:2混合液1.4gと共に耐圧性容器に充填し、定量吸入バルブを装着してエアゾール製剤を得た。

試験例 1

麻酔下、露出させたラット気管切開口よりイン

スリン水溶液 (3 U/kg) 10μlを投与し、各時間における血中インスリン濃度をEIA法により測定した。

(結果)

結果を図1に示す。

図1に示すように界面活性剤であるスパン85、グリココール酸を共存させることにより、バイオアベイラビリティは著しく上昇した。

試験例2

試験例1に記載の方法に従って試験を行なった。この際、水溶液のpHを変化させ肺からのインスリン吸収を測定した。

(結果)

図2に示すように、投与インスリン水溶液をpH3とすることによりバイオアベイラビリティはpH7の3倍以上に増加した。

但し、pH3未満では酸性水溶液により肺組織が障害を受けるので好ましくない。

4. 図面の簡単な説明

図1は、インスリンの経肺吸収に対する種々の吸収促進剤の影響を皮下注射の場合と比較観察したものである。

図2は、投与インスリン水溶液のpHを変えた時の血中インスリン濃度を観察したものである。

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人 弁理士 北川 富造

図1 インスリンの経肺吸収における種々の吸収促進剤の影響

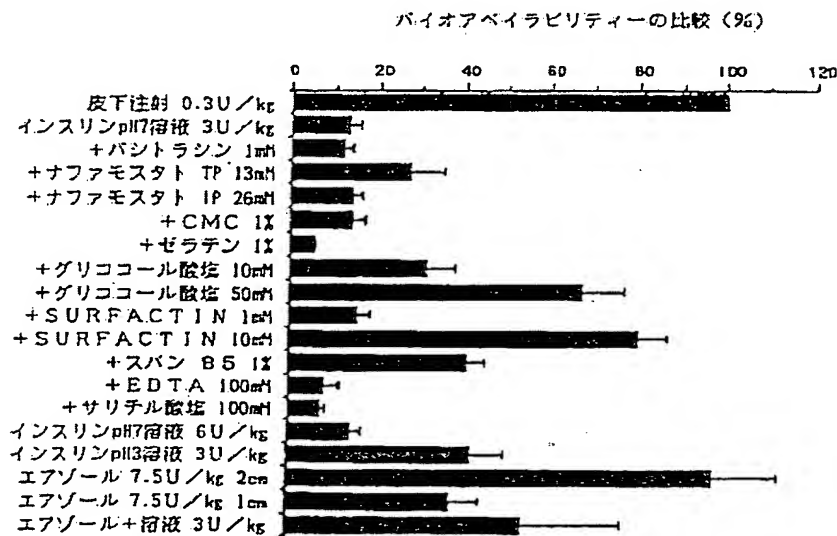


図2 インスリン経肺投与時の血中濃度に及ぼすpHの影響

